

各種降圧薬のTNF 産生に与える影響についての検討

著者	福澤 正光
号	3064
発行年	1998
URL	http://hdl.handle.net/10097/21720

氏 名（本籍）	ふく 福	ざわ 澤	まさ 正	みつ 光
学 位 の 種 類	博	士	（医	学）
学 位 記 番 号	医	第	3064	号
学位授与年月日	平	成	10年	3月4日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当			
最 終 学 歴	平	成	元年	3月24日
	東北大学医学部医学科卒業			
学 位 論 文 題 目	各種降圧薬の TNF α 産生に与える影響について の検討			

(主 査)

論文審査委員	教授 豊 田 隆 謙	教授 伊 藤 貞 嘉
	教授 柳 澤 輝 行	

論文内容要旨

背景

TNF α は各種疾患における病態，たとえば糖尿病におけるインスリン抵抗性，慢性うっ血性心不全等の成立に深くかかわっていることが近年明らかにされつつある。一方，高血圧や心不全にて使用されることの多い各種降圧薬のインスリン抵抗性に与える影響が，近年明らかにされると共に，その機序についての解析が現在すすめられつつあるが，成因との関連を検討した報告は少ない。

目的

各種降圧薬のTNF α 産生に及ぼす影響について，実験的に検討する。またその結果にもとづいて，それら降圧薬のインスリン抵抗性などのTNF α 関連病態に与える影響との関連について考察する。

方法

各種降圧薬（ACE阻害薬，Ca拮抗薬， α 遮断薬， β 遮断薬，利尿薬）を用いて下記の如くTNF α 産生に与える影響について実験を行った。

in vitro ではヒト末梢血単核球培養（ 2×10^{-6} /ml）にLPS（ $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）と各種薬剤の溶液（最終濃度 10^{-2} – 10^{-6} mol/l）を同時に加え6時間後に上清をサンプリングし，TNF α 活性をLM細胞を用いたバイオアッセイで，TNF α 産生をELISA法で測定した。またIL-1 β ，IL-6をELISA法で測定した。

in vivo ではBalb/cマウスに各種薬剤を経口投与し最高血中濃度到達時間を考慮した一定時間後LPS（ $2 \text{ mg}/\text{kg}$ ）を腹腔内投与し，90分後採血し，血清中のTNF α 活性及びTNF α 産生をin vitro 同様に測定した。

結果

in vitro

(1) ACE阻害薬：カプトプリル，シラザプリル，デラプリルはいずれも 10^{-3} mol/lないしそれ以上の濃度で，TNF α 産生抑制作用を示した。IL-1 β に関しては，カプトプリルは 10^{-2} mol/lで有意ではないが産生増強傾向を，シラザプリルとデラプリルは 10^{-3} mol/lで産生抑制作用を示した。IL-6に関しては，カプトプリルは 10^{-2} mol/lで産生抑制作用を，シラザプリルは 10^{-3}

mol/l で産生抑制作用を，デラプリルは 10^{-4} mol/l 以上で産生抑制作用を示した。

(2) Ca 拮抗薬：Ca 拮抗薬ニカルジピンは， 10^{-4} mol/l で TNF α 産生抑制作用を示した。またアムロジピンは 10^{-4} mol/l で，ニカルジピンは， 10^{-5} mol/l 以上の濃度で TNF 活性抑制作用を示したが，マニジピンは産生及び活性に影響を与えなかった。IL-1 β に関しては，ニカルジピンは， 10^{-5} mol/l 以上の濃度で産生抑制作用を，アムロジピン，マニジピンは， 10^{-4} mol/l で産生増強作用を示した。IL-6 に関しては，ニカルジピンとアムロジピンは 10^{-4} mol/l で産生抑制作用を示したが，マニジピンは産生に影響を与えなかった。

(3) α 遮断薬・ β 遮断薬・利尿薬： β 遮断薬メトプロロールは 10^{-3} mol/l で TNF α 産生抑制作用を示したが，利尿薬ヒドロクロチアジドは産生及び活性に影響を与えなかった。 α 遮断薬ドキシサゾシンは測定可能な範囲 (10^{-5} 及び 10^{-6} mol/l) では，いずれにも影響を与えなかった。IL-1 β に関しては，メトプロロールは 10^{-3} mol/l で産生抑制作用を示したが，ヒドロクロチアジドは産生に影響を与えず，ドキシサゾシンも測定可能な範囲 (10^{-5} 及び 10^{-6} mol/l) では影響を与えなかった。IL-6 に関しても同様の傾向を示した。

in vivo

ACE 阻害薬カプトプリル，デラプリル，シラザプリル，Ca 拮抗薬アムロジピン，マニジピン， α 遮断薬ドキシサゾシンは，ヒト常用量の体重当たり 10 倍以上で，Ca 拮抗薬ニカルジピンは 1 倍以上で TNF α 産生抑制作用を示した。一方 β 遮断薬メトプロロールは 10 倍および 30 倍で著明な TNF α 産生増強作用を示した。利尿薬ヒドロクロチアジドは TNF α 産生及び活性に影響を与えなかった。

結 論

in vivo において，本研究で選択された ACE 阻害薬，Ca 拮抗薬， α 遮断薬はいずれも TNF α 産生を抑制し， β 遮断薬は産生を著明に増強した。既に知られている，これら降圧薬のインスリン抵抗性等 TNF α 関連病態に与える好影響や悪影響が，一部 TNF α 産生を介したものである可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は各種降圧薬の tumor necrosis factor alpha (TNF α) 産生に与える影響についてヒト末梢血単核球培養 (in vitro) と Balb/c マウス (in vivo) を用いて検討したものである。

著者らは、近年明らかにされた、TNF α が糖尿病におけるインスリン抵抗性の成立に深く関与している事実に着目し、インスリン抵抗性に与える影響が近年明らかにされつつあり、臨床において広く使用されている各種降圧薬の TNF α 産生に及ぼす影響について、実験的に検討を加えている。また、その結果にもとづいて、それら降圧薬のインスリン抵抗性等 TNF α 関連病態に与える既知の改善ないし増悪作用が、TNF α 産生を介する可能性について考察をすすめている。

まず、初めに in vitro として、各種降圧薬 (ACE 阻害薬, Ca 拮抗薬, α 遮断薬, β 遮断薬, 利尿薬) を用いてヒト末梢血単核球培養に LPS (lipopolysaccharide) と各種薬剤の溶液を同時に加え上清中の TNF α をバイオアッセイと ELISA 法で測定した。ACE 阻害薬, 一部の Ca 拮抗薬, 及び β 遮断薬は $10^{-3} \sim 10^{-4}$ mol/l で TNF α の産生を抑制した。

次に, in vivo として Balb/c マウスに各種薬剤を経口投与した後, LPS を腹腔内投与し, 血清中の TNF α を in vitro 同様に測定した。ACE 阻害薬, Ca 拮抗薬, α 遮断薬はヒト 1 日常用量の 1~10 倍で TNF α の産生を抑制し, β 遮断薬は 10 倍で著明に TNF α の産生を増強した。

これら結果を既知の各種降圧薬のインスリン抵抗性に与える作用と比較してみると, TNF α の産生を抑制する薬剤は, 耐糖能悪化の要因となる細胞内 cAMP 上昇作用を有するニカルジピンを除き, いずれもインスリン抵抗性を改善し, TNF α の産生を著明に増強した薬剤 (β 遮断薬) は, インスリン抵抗性を増悪させる傾向を示す事が明らかとなった。

以上のように, 著者はこれら各種降圧薬が in vivo において TNF α 産生抑制ないし増強作用を有することを初めて明らかにした。このことは, インスリン抵抗性等 TNF α 関連病態に各種降圧薬の与える改善ないし増悪作用が, TNF α 産生を介する可能性を新たに示唆するものであり, 学位に値するものである。